

⑫ 公開特許公報 (A) 昭62-283964

⑬ Int. Cl.
C 07 D 235/28
// A 61 K 31/415
47/00

識別記号
ACL
302

厅内整理番号
7166-4C
7330-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)12月9日
審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体組成物

⑯ 特願 昭61-128988

⑰ 出願 昭61(1986)6月2日

⑱ 発明者 山坂 平之 煉	牛久市牛久町1271-144
⑲ 発明者 内山 博 康	越谷市北越谷3-5-15
⑳ 発明者 外田 裕 孝	茨城県新治郡桜村竹園1-6-901-203
㉑ 発明者 坂元 嘉 臣	小山市大字神鳥谷1106-1-103
㉒ 発明者 仲見川 由 己	茨城県真壁郡関城町大字関本下1476-1
㉓ 発明者 吉岡 満 子	埼玉県北葛飾郡吉川町平沼1372
㉔ 発明者 守賀 輝 正	三郷市彦成4-4-14-712
㉕ 出願人 日本ケミファ株式会社	東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
㉖ 代理人 弁理士 柳川 泰男	

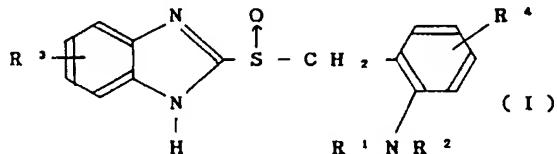
明細書

1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体組成物

2. 特許請求の範囲

1. 一般式 (I) :



(式中、R¹は水素原子、炭素原子数1~8のアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、R²は水素原子又は低級アルキル基を示すか、あるいはR¹とR²とが共同して隣接する窒素原子と共に環を形成し、R³及びR⁴はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキカルボニル基又はアミノ基を示す)で表わされる生理活性を有するベンズイミダゾール誘導体と該ベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上の塩基性物質

とを含むことを特徴とする安定化されたベンズイミダゾール誘導体組成物。

2. 塩基性物質が、アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物もしくは無機弱酸との塩であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

3. 塩基性物質が、水酸化アルミニナマグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸マグネシウムのいずれかであることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

4. 塩基性物質が、ベンズイミダゾール誘導体に対して10重量%以上含まれていることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

5. 塩基性物質が、ベンズイミダゾール誘導体に対して10~200重量%の範囲の量にて含まれていることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

6. 組成物中のベンズイミダゾール誘導体が粒

BEST AVAILABLE COPY

子状をなし、かつその平均粒径が10ミクロン以下であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

7. ベンズイミダゾール誘導体の一般式(I)におけるR¹が炭素原子数1~8のアルキル基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

8. ベンズイミダゾール誘導体の一般式(I)におけるR²が低級アルキル基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

9. ベンズイミダゾール誘導体の一般式(I)におけるR³が水素原子もしくは低級アルコキシ基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

10. ベンズイミダゾール誘導体の一般式(I)におけるR⁴が水素原子もしくは低級アルキル基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

が優れた胃酸分泌抑制作用を示すことから、抗潰瘍剤として有効であることを見い出した。この化合物、合成法および用途に関しては、既に特許出願がなされている（特開昭61-60660号公報、特願昭60-61194号、同60-61195号出願）。

本発明者らは、さらに鋭意研究を進めた結果、上記一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体が胃酸分泌抑制作用のみならず、優れた細胞保護作用を有し、このため胃腸の細胞保護剤としても有用であることを見出している。この胃腸の細胞保護剤の発明については既に特許出願がなされている（特願昭60-178951号）。

またさらに、本発明者らは、上記ベンズイミダゾール誘導体を有効成分とする薬剤の実用化を検討する段階において、該ベンズイミダゾール誘導体は保存安定性が充分でないことを見い出し、この保存安定性の向上を目的として検討した。その結果、上記ベンズイミダゾール誘導体を微細化することにより保存安定性が向上することを見い出

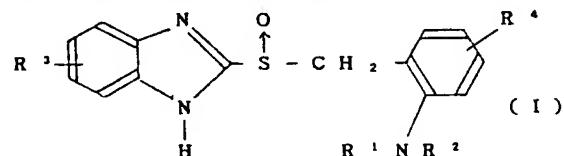
3. 発明の詳細な説明

【発明の分野】

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体組成物に関するものである。

【発明の背景】

本発明者等は先に下記一般式(I)：



(式中、R¹は水素原子、炭素原子数1~8のアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、R²は水素原子又は低級アルキル基を示すか、あるいはR¹とR²とが共同して隣接する窒素原子と共に環を形成し、R³及びR⁴はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキカルボニル基又はアミノ基を示す)

で表わされる新規なベンズイミダゾール誘導体

している。この発明について既に特許出願がなされている（特願昭61-38286号）。

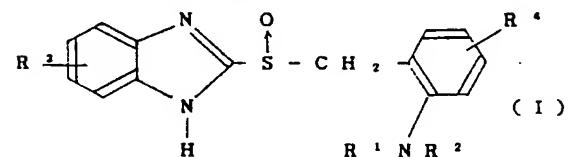
【発明の目的】

本発明の目的は、新規なベンズイミダゾール誘導体組成物を提供することにある。

本発明の他の目的は、保存安定性が向上したベンズイミダゾール誘導体組成物を提供することにある。

【発明の構成】

本発明は、次の一般式(I)：



(式中、R¹は水素原子、炭素原子数1~8のアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、R²は水素原子又は低級アルキル基を示すか、あるいはR¹とR²とが共同して隣接する窒素原子と共に環を形成し、R³及

びR⁴はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキカルボニル基又はアミノ基を示す)で表わされる生理活性を有するベンズイミダゾール誘導体と該ベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上の塩基性物質とを含むことを特徴とする安定化されたベンズイミダゾール誘導体組成物にある。

本発明の一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体は前述のように既に公知であり、たとえば前記公開公報に記載されている製造法により得ることができる。

一般式(I)で表わされる代表化合物としては、たとえば下記の化合物があげられる。

化合物1：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物2：2-(2-ジエチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物3：2-(2-アミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物11：5-アミノ-2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物12：2-(2-ジメチルアミノ-5-メトキシベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物13：2-(2-ジメチルアミノ-5-メチルベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物14：2-(2-ビペリジノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物15：2-[2-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

化合物16：2-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

本発明において用いるベンズイミダゾール誘導体は、前記一般式(I)におけるR¹が、炭素原子数1~8のアルキル基のものであることが望ま

化合物4：2-(2-メチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物5：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-5-メトキシベンズイミダゾール

化合物6：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-4-メチルベンズイミダゾール

化合物7：2-(2-ジメチルアミノ-6-メチルベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物8：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-5-メトキシカルボニルベンズイミダゾール

化合物9：2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-5-メチルベンズイミダゾール

化合物10：5-クロロ-2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

しい。R²は、低級アルキル基であることが望ましい。R³は水素原子もしくは低級アルコキシ基であることが望ましく、そしてR⁴は水素原子もしくは低級アルキル基であることが望ましい。なお、低級アルキル基および低級アルコキシ基としては炭素数1~6のアルキル基およびアルコキシ基を挙げができる。

本発明の安定化されたベンズイミダゾール誘導体組成物は、上記一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上(好ましくは10重量%以上、さらに好ましくは10~200重量%以下)の塩基性物質を含むことを特徴とする。ここで塩基性物質とは、水に溶解もしくは懸濁した状態でpH7より上、好ましくは8以上、を示す物質である。

上記の塩基性物質としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物もしくは無機酸との塩が好ましい。

アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアル

ミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物の例としては、水酸化アルミニナマグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化ナトリウムの例を挙げることができる。

アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の無機弱酸との塩の例としては、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸塩；リン酸一水素カリウム、リン酸カリウム、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウムなどリン酸塩；水酸化アルミニウム、炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化アルミニウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム共沈物などの水酸化物と炭酸塩との共沈物を挙げることができる。

なお、本発明の塩基性物質は、アミド類、有機酸（例、高級脂肪酸）のアルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムの塩などの有機塩基性物質と併用してもよい。

本発明の組成物においては、一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体は粒子状をなし、かつその

ゾール誘導体を有効成分として含有する医薬組成物は、経口あるいは非経口投与により投与する。経口投与剤の剤型としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、および顆粒剤があげられる。これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。賦形剤としては、ブドウ糖、白糖、乳糖、微結晶セルロースなどが、崩壊剤としてはデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどが、滑沢剤としてはタルク、硬化油などが、結合剤としてはヒドロキシプロビルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなどが用いられる。なお、上記の各添加剤の用途の分類は便宜的なものであり、各添加剤の作用を限定するものではない。

投与量は、通常成人において、有効成分量換算で500mg以下、好ましくは1日約100μg～300mgであるが、年令、症状等により増減することができる。

次に実施例と比較例とを挙げて、本発明をさらに詳しく説明する。各例で用いた2-(2-ジメチ

ルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールは下記の方法により製造したものである。

2-メルカプトベンズイミダゾール4.73gをエタノール150mlに溶解し、2-ジメチルアミノベンジルクロライド・塩酸塩6.18gを加えて30分間室温で攪拌した。析出した結晶を滤り、この結晶に飽和NaHCO₃溶液を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、ほう硝で乾燥した。溶媒を減圧除去し、残渣をクロロホルム-アセトニトリルより再結晶して2-(2-ジメチルアミノベンジルチオ)ベンズイミダゾールを、無色結晶として5.39g得た。mp: 164°C。

上記の2-(2-ジメチルアミノベンジルチオ)ベンズイミダゾール4.8gを、クロロホルム40mlとメタノール5mlの混合液に溶解し、0℃に冷却後、1-クロロ過安息香酸（純度70%）3.86gを少量ずつ加えた。10分後反応混合物に飽和NaHCO₃溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食

塩水で洗浄し、ほう硝で乾燥した。クロロホルムを減圧留去し、残渣にアセトニトリルを加え、析出した結晶を遠心して、2.97gの2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールを無色結晶として得た。mp: 116°C (分解)

【実施例1~8】

2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの無色結晶1.0kgを、ジェットミル100AS(富士産業製)を用い、5.5kg/cm²の気流圧により1kg/時の導入速度で粉碎して収率95%で、2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶(白色結晶性粉末、分解点: 121~127°C、平均粒径: 2μm)を得た。

上記の2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶に第1表記載の堿基性物質を1:1(重量比)にて添加混合して得た組成物を、50°C、75%RHの条

堿基性物質を第2表記載の中性もしくは酸性物質に変えた以外は実施例1と同様にして2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの保存安定性を評価した。

上記の保存安定性の試験結果を第2表に示す。

第1表

	添加物質	残存量(%)
実施例1	水酸化アルミニウム	88.1
	マグネシウム	
実施例2	炭酸ナトリウム	94.7
実施例3	リン酸水素カルシウム	95.8
実施例4	水酸化アルミニウム	80.8
実施例5	メタケイ酸アルミニウム	51.1
	マグネシウム	
実施例6	無水リン酸カルシウム	97.4
実施例7	炭酸マグネシウム	78.9
実施例8	炭酸水素ナトリウム	81.2

件にて16日間保存したのち、その組成物中に残存している2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの量を測定することにより、保存安定性を評価した。

なお、残存している2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの測定は、試料(保存後の組成物)を約900mg採取し、秤量したのち、これにメタノールを加えて振とう抽出しながら正確に100mLとし、次いでこの抽出液をメタノールで100倍に希釈し、その希釈液の20μLを用いてHPLC法に従って定量して行なった。

上記の保存安定性の試験結果を第1表に示す。

【比較例1】

堿基性物質の添加を省略した以外は実施例1と同様にして2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの保存安定性を評価した。

上記の保存安定性の試験結果を第2表に示す。

【比較例2~9】

第2表

	添加物質	残存量(%)
比較例1	---	1.7
比較例2	硫酸カルシウム	4.1
比較例3	乳糖	0.8
比較例4	D-マンニット	0.9
比較例5	微結晶セルロース	10.5
比較例6	コーンスター	3.0
比較例7	ポリエチレングリコール	1.0
比較例8	メチルセルロース	1.4
比較例9	コハク酸	0.0

【実施例9~11】

堿基性物質として第3表記載の物質を用い、保存安定性試験の保存期間を30日に変えた以外は実施例1と同様にして2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの長期保存安定性を評価した。

BEST AVAILABLE COPY

上記の長期保存安定性の試験結果を第3表に示す。

第3表

	添加物質	残存量 (%)
実施例 9	水酸化アルミナ マグネシウム	51.6
実施例 10	水酸化アルミニウム	37.3
実施例 11	炭酸マグネシウム	55.0

〔実施例 12 - 13、比較例 10 - 11〕

実施例 1 で得た 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶を用いて第4表に記載の組成物を製造した。なお、第4表中の配合量は重量部を表わす。

第4表

	実施例		比較例
	1 2	1 3	1 0
ベンズイミダ	30	30	30
ゾール誘導体			
乳糖	47	37	57
コーンスターク	10	10	10
水酸化アルミナ	10	20	-
マグネシウム			
ヒドロキシプロ	3	3	3
ピルセルロース			

第4表の組成物を、50°C、75%RHの条件下で保存して、ベンズイミダゾール誘導体の残存量の経時変化（5日保存、10日保存、20日保存）を調べた。なお、参考用として上記 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶単独保存における残存量

BEST AVAILABLE COPY

の経時変化も同様に調べた（比較例 11）。

残存している 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの測定は実施例 1 に記載の方法により行なった。

上記の保存安定性の試験結果を第5表に示す。

第5表

	開始時	5日	10日	20日
実施例 1 2	100	99.6	95.2	93.4
実施例 1 3	100	99.6	94.8	92.9
比較例 1 0	100	99.7	95.6	66.0
比較例 1 1	100	95.1	1.6	-

特許出願人 日本ケミファ株式会社

代理人 弁理士 柳川泰男